

心筋コントラストエコー法
による心筋血流絶対値の測
定：基礎研究および A-C
バイパス術における検討

Definitive myocardial
blood flow evaluated
by contrast echocardiography:
Experimental
and A-C bypass flow
studies

野原 隆司
奥田 和美
小野 晋司
Ishtiaque H. MOHIUDDIN

河合 忠一
神原 啓文*
山里 有男**
青島 実**
西村 和修**
久保 茂**

Ryuji NOHARA
Kazumi OKUDA
Shinji ONO
Ishtiaque H. MOHIUDDIN
Chuichi KAWAI
Hirofumi KAMBARA*
Ario YAMAZATO**
Minoru AOSHIMA**
Kazunobu NISHIMURA**
Shigeru KUBO**

Summary

We evaluated the feasibility of a new method for calculating definitive myocardial flow using contrast echocardiography in canine experiments and in patients who had undergone ACBG surgery. The principle for calculating flow was based on Kety-Schmidt method using time-intensity curve analysis between the epicardial and endocardial aspect. Inlet and outlet flows were hypothesized at the epicardium and endocardium, respectively. Analysis of time-contrast-intensity curves between the epicardium and endocardium, the difference of the area to the saturated point between epicardium and pericardium (A), and the saturated value (H) theoretically lead to the equation: $\text{Flow} = 100 \times (H/A)$ (Kety-Schmidt) in a 100-gram myocardium. No factors of intensity and time were included. Using this equation, the flow in 7 experimental canine and the flow of 9 patients who had ACBG surgery were compared to the electromagnetic flow. In the canine experiments, the left circumflex coronary artery was dissected free and was connected with contrast injector, a magnetic flowmeter and pneumatic occluder, proximal to distal in this order. Flow was controlled either by the occluder

京都大学医学部 第三内科
京都市左京区聖護院川原町 54 (〒606)
*京都大学医療技術短期大学部
京都市左京区聖護院川原町 53
**武田病院
京都市下京区塩小路通西洞院東入

The Third Division of Internal Medicine, Kyoto
University Hospital, Kawaracho 54, Shogoin, Sakyo-
ku, Kyoto 606
*Kyoto University College of Technology
**Takeda Hospital

Received for publication September 20, 1990; accepted January 25, 1991 (Ref. No. 37-10)

or drugs (papaverin and dipyridamole). Manually-agitated contrast media were injected rapidly (1 ml/2.5 sec), and M-mode echocardiographic recordings were densitometrically translated into time-intensity curves. Thirty-eight trials in 7 dogs showed close correlations ($r=0.901$) between the electromagnetic flow and contrast echo flow. For the patients with ACBG, M-mode contrast echo recordings were made using transesophageal echo during the operations with contrast injections via the bypass grafts. Analysis of time-intensity curves was made and recorded in the same way as during the experiments. Correlation between bypass flow recorded by the electromagnetic flowmeter and the contrast-echo flow was $r=0.89$ ($n=9$). Thus, this method using the difference in time-intensity curve between epicardial and endocardial aspects recorded using contrast echocardiography appears to be feasible for calculating definitive myocardial flow.

Key words

Myocardial flow Contrast echocardiography Kety-Schmidt A-C bypass Canine experiment

はじめに

心筋の局所血流を評価することは、虚血性心疾患に限らず、各種の心疾患の診断・治療上極めて重要である。しかし、その血流の絶対値を知るとは、動物実験と異なり、臨床検査上、多くの困難を伴う。ポジトロンを利用した検査 (H_2O , NH_3) などその評価がすすめられているが、コストなどの点で一般への普及は難しい。この点、心エコー図法による血流の評価、特に最近報告されているコントラストエコー法は臨床的利用が容易で、有用である。しかし、この方法においても、血流の絶対値についてはこれまで検討されていない。今回我々はコントラストエコー法を用い、動物実験および手術中の A-C バイパス例におけるコントラスト像より、局所心筋血流の絶対値の評価を試み、本法の有用性を検討したので報告する。

1. 動物実験による検討

対象および方法：対象は雑種開胸成犬7頭を用いた。ケタラル (12.5 mg/kg im) にて麻酔導入し、ネンブタール (25 mg/kg iv) で麻酔維持をし、挿管の上、room air にて呼吸管理を行なった。第 IV 肋間を開胸し、心外膜を切開、pericardial cradle の状態とした。その後、左回旋枝の中枢部の血管を損傷しないように分離し、Fig. 1 のよう

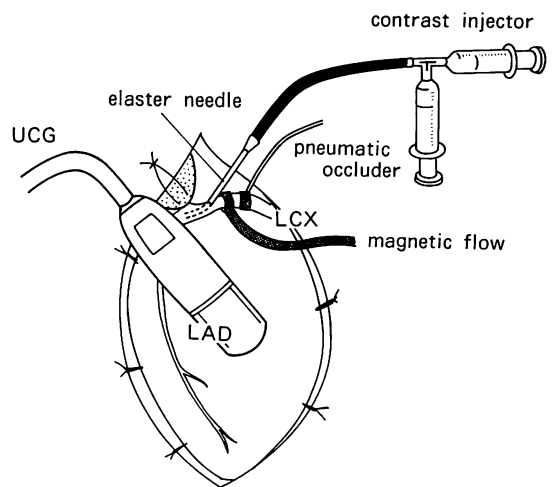


Fig. 1. Contrast injector (with the tip of a needle directed toward the central side), magnetic flow meter and pneumatic occluder planted proximally to distally.

Echocardiographic recording was made from the epicardial side. Contrast media and air bubbles were injected after agitation using 2 syringes.

に中枢より contrast injector, magnetic flow meter, pneumatic occluder の順序に装着した。Contrast injector には 24 gauge のエラストー針を用い、手前で contrast agitation ができるように延長チューブの端に三方活栓をつけ2本のシリンジを取り付けた。冠血流量は pneumatic occluder の調節、あるいは左心耳より血管拡張薬と

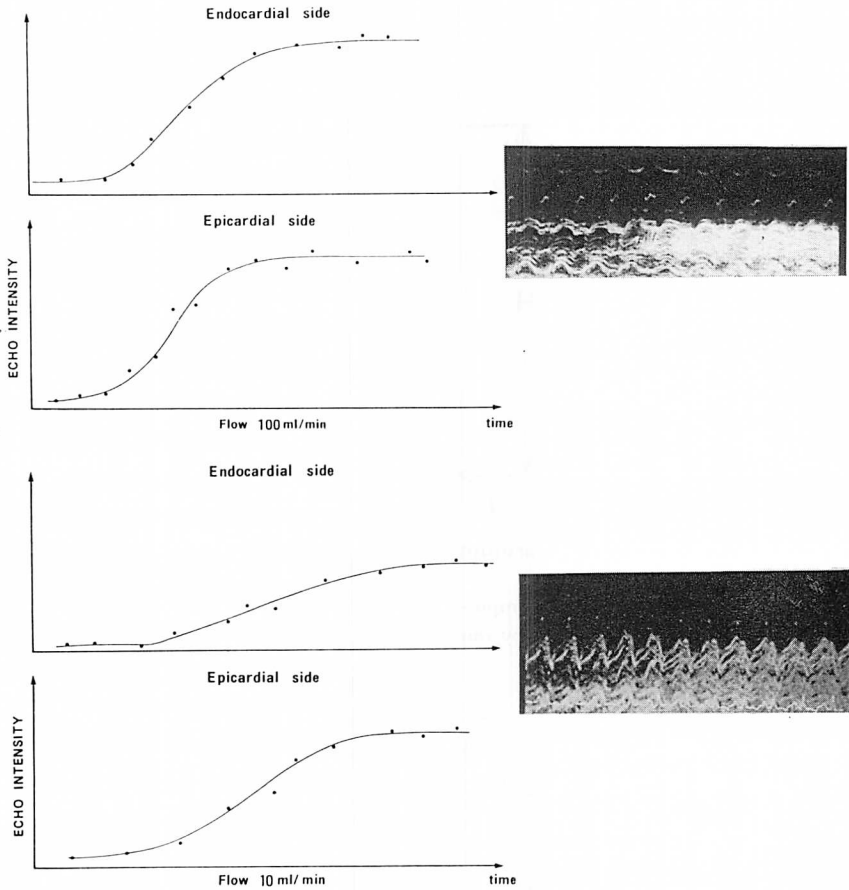


Fig. 2. M-mode contrast echocardiograms and time-intensity curves.

Upper panel shows the M-mode contrast echo and time-intensity curve plotted by densitometer at epicardial and endocardial sides with the flow of 100 ml/min. Time-intensity curves at epicardial and endocardial sides show similar slope and saturation value. Lower panel shows the same recordings with 10 ml/min of Doppler flow. Remarkable differences were observed between epi- and endocardial time-intensity curves, or upslope and saturated values.

して dipyridamole (Persantine) ないし papaverin を用いることにより調節した. その上で hand-agitation したコントラスト剤を延長チューブを介して 1 ml/2.5 sec の速さ (経験上反応性充血を最低限におさえると思われるコントラスト像の注入速度) で注入した. 同時に Fig. 1 のように直接心筋壁上より心エコー図を B モードおよび M モード法で記録した (島津製; SDU700). この M モード記録を, 後に Fig. 2 のように時間軸を

X 軸に, エコーのコントラスト強度を Y 軸にとって, densitometer により心内膜側および心外膜側を各 2 mm の走査幅でスキャンして記録した.

心内膜側と心外膜側の濃度-時間曲線は, Fig. 2 上段に示したように high flow ではよく似た曲線を示すが, 下段に示すように low flow になると心外膜側に比し心内膜側の曲線は立ち上がりが悪く, エコー飽和時の高さも低いものとなる.

血流測定の原因 (Fig. 3): 心筋の血流の流れは解

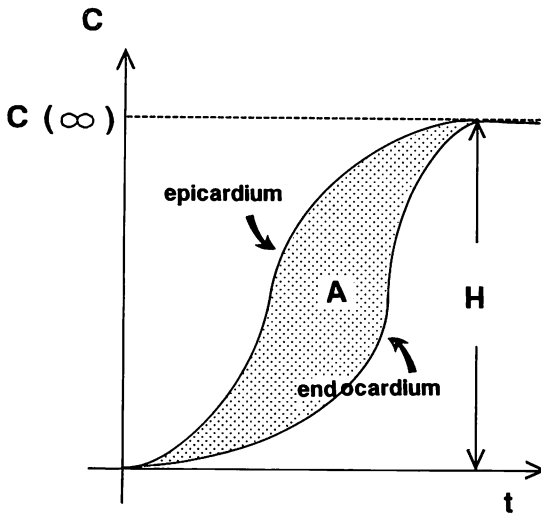


Fig. 3. Time-intensity curves at the epicardium and endocardium.

The area (A) and saturated value (H) are 2 important factors when calculating myocardial flow by our method.

剖学的に心外膜側より心内膜側に入るため、心外膜側を流入血流、心内膜側を流出血流と設定する。

$$\left(\frac{\text{Rate change of}}{\text{residue}}\right) = \left(\frac{\text{Rate of} - \text{Rate of}}{\text{inflow} \quad \text{outflow}}\right)$$

$$dm/dt = F \cdot C_{in}(t) - F \cdot C_{out}(t)$$

- m: residue
- C_{in}: inflow の濃度
- C_{out}: outflow の濃度
- F: flow

の式が成立する。この式を積分して

$$\int_0^\infty dm = m(t) \Big|_0^\infty = F \int_0^\infty C_{in}(t) dt - F \int_0^\infty C_{out}(t) dt$$

この式で初期の residue が 0 であれば

$$Vd \cdot C(\infty) = F \int_0^\infty C_{in}(t) dt - F \int_0^\infty C_{out}(t) dt$$

Vd: トレーサーが配分される容積

$$\text{これより } \frac{1}{t} = \frac{F}{Vd} = \frac{C(\infty)}{\int_0^\infty [C_{in}(t) - C_{out}(t)] dt}$$

$$= \frac{\text{Height}}{\text{Area}}$$

t: turnover time

この式では、濃度の絶対値や注入速度は無関係である。100 グラムの心筋であれば

$$F = 100 \times \frac{\text{Height}}{\text{Area}}$$

となる。

この簡便な式によると、記録の速さあるいは注入速度によらず、また各計測ごとの差が数式に関係しないため各種条件による影響が少ない。したがって心外膜と心内膜のコントラスト像の差を描ければ、この方式で血流計測が可能となる。なお電磁流量計による血流計測は、コントラスト剤を入れると同時に記録され、その時点での血流を両者間で比較検討した。

結果: Fig. 4 に electromagnetic flow を横軸 (X) に示し、縦軸 (Y) に心エコー図のコントラスト像から求めた絶対値計測の flow を示す。両者は $y = 0.80x + 22.7$, $r = 0.901$ (N=38) と良い相関を示したが、全体的に心エコー図による血流の計測の方が low flow 領域で高く出る傾向にあった。

また、同一血流で 3 回、代表的な 3 つの流量値でこの精度を検討した結果を Table 1 に示す。この際にも low flow 領域でコントラストエコーによる値が高く出る傾向と、coefficient of variation (CV) が 4~15% にあることが判明した。100 ml と 25 ml の流量で CV が 10 以上と高くなったが、一応容認できる値と考えられた。

その他 mixing の時間の長さや強さなどの条件やコントラスト剤の種類についても検討したが、結果に大きく影響を及ぼすものではなかった。良好な条件で心内膜側および心外膜側のコントラストエコー像が撮像できれば血流計測は可能と考えられた。

2. A-C バイパス術時における臨床的検討

前記 1. の実験結果の臨床的応用として本法の

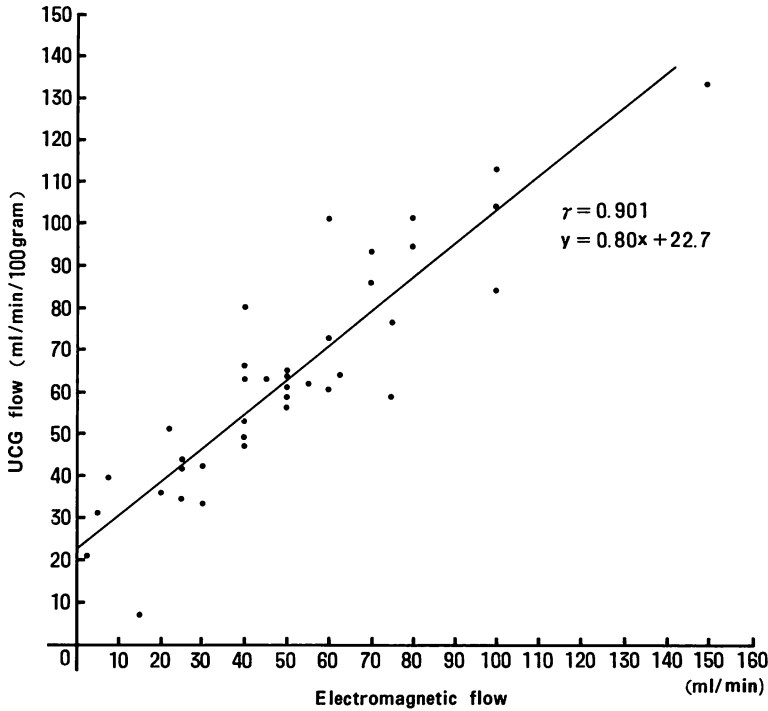


Fig. 4. Comparison between electromagnetic flow and calculated echocardiographic (UCG) flow based on the experimental studies.
Correlation was 0.901.

Table 1. Precision between 2 contrast echo calculations

	Magnetic flow		
	25 ml/min	50 ml/min	100 ml/min
Contrast echo flow (mean ± SD) (n=3)	40.1 ± 4.9	61.4 ± 2.6	100.8 ± 15.1
Coefficient of variation (%)	12.2	4.2	14.9

有用性を確認するために、動物実験に近い状況設定の可能な A-C バイパス術中の患者を選んだ。コントラスト剤をバイパスグラフトより注入して経食道エコー図法によりコントラストエコー像を記録した。

対象および方法：対象は A-C バイパス術中の患者で、経食道エコー図法のモニター下に、バイパスグラフトより CO₂ とコントラスト剤を agitation した後、延長チューブを介して注入可能であった連続 9 症例である。術中のエコーについては全て B モードと M モードを記録した。さらにバイパス血流に関しては、電磁流量計によりコントラストエコーと同一時点で記録を行なった。対象患者については **Table 2** に示した。

結果：術中の M モードエコーを **Fig. 5** に示した。このように、心外膜と心内膜の M モードエコーにはその立ち上がりと時間的経過に差のあることが判る。

この M モードエコーより、動物実験と同様の手法を用い、心外膜エコーと心内膜エコーで densitometer により濃度-時間曲線を描かせ、両

Table 2. Patients list

Patient	Sex	Age	CAG (%)	Collat	LVG	ACBG flow (ml/min)	Echo flow (ml/min)
1 S. F.	♀	63	4PD : 100 4PL : 100 13 : 90, 6 : 75	(+)	2(-), 4, 5, 7↓	CX(44)*	51.9
2 T. F.	♂	59	13 : 90, 1 : 75, 6 : 99	(-)	2, 3, 6(-)	CX(46)*	42.5
3 T. I.	♂	49	1 : 90, 6 : 99, 13 : 99	(+)	3, 4, 5, 7↓	CX(71) RCA(72)*	55.0
4 J. I.	♀	60	6 : 99	(+)	2↓, 3, 6(-)	LAD(110)* CX(50)	131.0
5 K. K.	♂	71	6 : 99, 11 : 99	(+)	2, 3, 4, 6↓	LAD(142) CX(52)*	75.0
6 R. H.	♂	81	7 : 100	(-)	2, 3, 4, An	CX(17)* RCA(10)	34.3
7 Y. Y.	♂	54	5 : 75, 3 : 99	(+)	3, 4, 5↓↓, 6↓	CX(20)*	22.2
8 M. O.	♀	65	6 : 99, 13 : 100	(-)	5, 7↓	CX(70)*	58.0
9 O. I.	♂	64	2 : 99, 13 : 99	(+)	NI	CX(76)* D(38) RCA(48)	79.8

* : compared with score. CAG=coronary arteriogram; PD=posterior descending artery; PL=postero-lateral artery; Collat=collateral; LVG=left ventriculogram; An=aneurysm; NI=normal; ACBG=A-C bypass graft; CX=circumflex; RCA=right coronary artery; LAD=left anterior descending artery; D=diagonal branch.

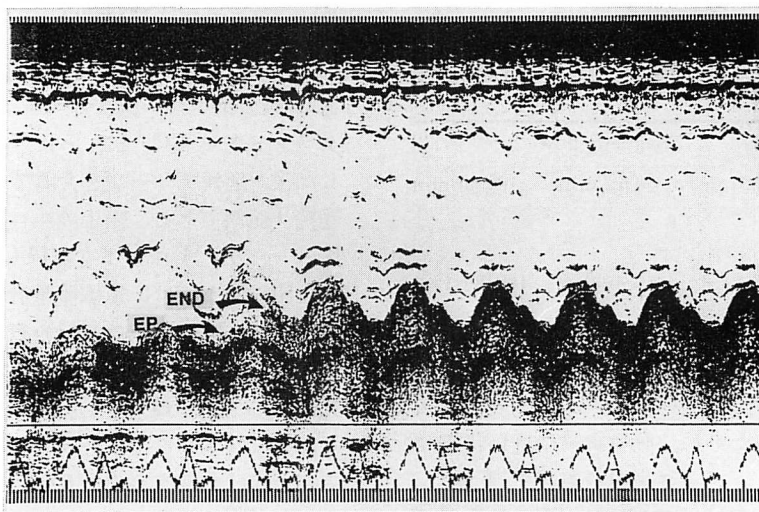


Fig. 5. M-mode contrast echocardiography via the circumflex bypass graft (54-year-old man : Y.Y.).

Contrast enhancement is clearly visualized, however, the onset of epicardial and endocardial staining was different. Densitometric findings presented nearly the same saturation value between them.

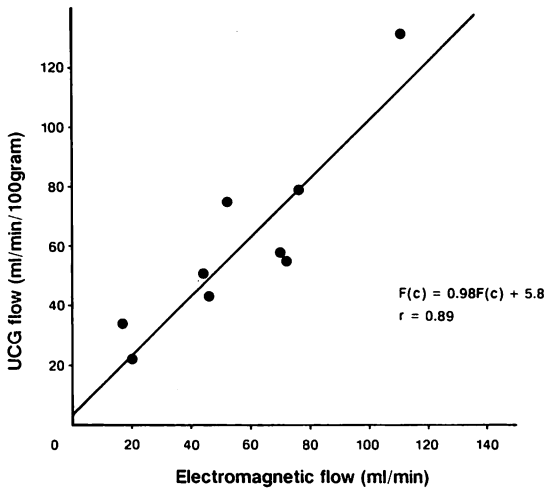


Fig. 6. Correlation between electromagnetic flow (X axis) and echo (UCG) flow (Y axis).

Echo flow calculated by our method shows good correlation ($r=0.89$) with electromagnetic flow in clinical studies during A-C bypass surgery.

者の差より area-height を計算し, flow を算出した. 計算式のデータは Table 2 に示したとおりである. Fig. 6 に electromagnetic flow とバイパスグラフトの灌流域にあてたコントラストエコー画像より求めたエコー血流との相関を示した ($N=9$). 全ての症例で native の冠動脈からの血流が 0 となった訳ではないが, Fig. 6 に示すように両者の相関は, $r=0.89$ と良い値を得た.

考 察

1. この血流計測の原理は Kety-Schmidt の方法により, 仮定として inlet と outlet を心外膜と心内膜に設定した. 解剖学的な心筋血流は, 心外膜側冠動脈から心内膜側に流れ込むので, この仮定は成立すると考えられるが, inlet が 1 つであるかどうかの問題が残る. しかし単位心筋の region of interest (ROI) に注目し, その部分を 1 つの compartment とみた場合, その compartment 以外には拡散しないので, single compartment とみなし, かつ inlet, outlet を各々心外膜,

心内膜に相当するものとした.

2. M モードの経時的記録において, 理想的にはビームが心筋を心外膜から心内膜へ向かって垂直に切っていることが望まれる. しかし開胸犬の場合に, 工夫を加えて, 水入りの袋を載せても, 前壁の一部や後壁~側壁の一部は心筋に平行なビームとなるため測定領域に限界がある. これは臨床の A-C バイパス術中においても同様で, 経食道エコー図法を使用して手術の障害にならぬよう配慮するなどいくつかの限界がある. これは, 我々の方法が M モードを利用し, しかもその contrast intensity の経時変化を densitometer を用いて濃度-時間曲線に変換するという手法をとっているためである. しかし, 画像処理のハード面に工夫を加え, B モード面から直接画像処理により濃度-時間曲線を同一 ROI において得るなら, 簡単に解決可能な問題であると考えられる. また, 胸壁からエコー像を記録する場合には, 症例により poor echo であったり, noise が入り易いことから, 連続的にスムーズな濃度-時間曲線を得ることが難しい症例も出てくる. 心内膜側, 心外膜側のコントラストの差がつきにくい例では血流計測が難しくなるが, 原則として心外膜側, 心内膜側の peak の高さ H と, peak までの area の差 A が判明すれば血流計測は可能である.

3. 収縮期と拡張期のコントラスト像の記録上の差は, 理論的には存在する筈である. すなわち coronary flow は拡張期に流れ込み, 拡張期のコントラスト像が強くなると思われるが, 動物実験 (Fig. 2) および臨床例 (Fig. 5) にみられるように, コントラストは収縮期, 拡張期を通じて認められ, 計測値に大きく影響するものではなかった.

4. Kety-Schmidt の original 法に従うには, saturating point にて, 心外膜と心内膜は同一 intensity に到達すべきであろうが, 実際には low flow になると epicardium の intensity に心内膜の値が達しなくなる. これは心内膜血流が少なくなる, すなわち transmural flow が減り, 心外膜側に steal が生じることも理由として考えられ

る. Cerebral blood flow (CBF) の場合には CBF (∞) が saturation point での脳血流となるが, saturation しない場合, Kety-Schmidt は CBF (10) として 10 分の outlet の saturation point の時点までの H と area の差 A を用いて近似する方式を考えている. 我々も心内膜の intensity が心外膜側と差があっても心内膜側のカーブがほぼプラトーに達した時点で近似して, 前記の式をあてはめた. これが動物実験でみられた low flow 領域での過大評価につながるのかもしれない.

5. コントラストエコー法は, 虚血領域の確認¹⁾や側副血行の評価²⁾, 心内膜下梗塞の評価³⁾, flow reserve の評価⁴⁾, などに利用され, また血流評価についても半定量的には評価されているが, 絶対値としての評価については検討がなかった. 半定量的な分析方法としては peak contrast intensity⁵⁾ や, 濃度-時間曲線の下の部分の面積をみる方法⁶⁾, disappearance rate⁷⁾ を用いるものなどがあり, いずれも何らかの intervention を加えることにより血流差を作り出す方法である. 我々の方法のように, 心外膜・内膜側の差を計算式に持ち込み絶対値の算出を行なうものではない. ただし濃度-時間曲線の評価を心内膜側と心外膜側で行なわなければならないため, 壁の薄いものや測定部位に限界がある. 原理的には disappearance rate を計測する方法で desaturation を同様の計算式に入れることも可能であるが, 我々の経験から small agitated bubble を利用する方法では限界がある. すなわち appearance に比較して disappearance の方が個々の症例のばらつき, さらに心内膜側コントラスト像の消失が遅延する傾向があるからである.

ま と め

今回, コントラストエコー法により, 血流の絶対値を推定する方法を考案し, 動物実験および臨床実験において検討した. 心外膜と心内膜の contrast intensity の差により血流を推定する我々の方法は, 良い濃度-時間曲線の得られるもの

については十分利用価値があると考えられた.

要 約

コントラストエコー法を利用して心筋血流の絶対値を推定する方法を考案し, 動物実験, および ACBG 患者の臨床的検討により, これを評価した. 血流の測定原理は Kety-Schmidt の saturation 法を心外膜側と心内膜側にとり, 両者の saturation curve の分析により行なった. すなわち測定原理上, 血流の inlet と outlet が決まれば, 理論的にコントラストの enhancement による saturation curve の心外膜側と心内膜側の面積の差 (A) と saturation の値 (H) により, 100 グラム心筋では, $\text{Flow} = 100 \times (H/A)$ として表現される.

動物実験では 7 頭のイヌ左回旋枝に注射筒, 電磁流量計, および pneumatic occluder をこの順序で取り付け, occluder および薬剤 (dipyridamole, papaverin) によりその血流を調節した. コントラスト剤は hand-agitation により 1 ml/2.5 sec の割合で注入し, コントラストエコーを M モード法で記録し, 同時にその時の電磁流量計血流を計測した. M モードコントラストエコーは densitometer により, 濃度-時間曲線に描きかえ, これを分析した. 7 頭, 計 38 回の注入の結果, 両流量の相関は $r=0.901$ であった.

この方法を ACBG の術中患者 9 例に対して行ない, バイパス血流を電磁流量計により計測し, またコントラスト剤を hand-agitation 後バイパスより注入して, 経食道エコー図法により M モードコントラストエコーを経時的に記録した. 濃度-時間曲線を同一方法により分析して, 9 名の患者 9 回に応用し, 電磁流量計およびコントラストエコー法による流量は, $r=0.89$ の相関を得た. よってこの方法は良質のコントラスト画像が得られ, M モードのビームが垂直にあたる心筋部位の血流計測には, 十分臨床応用可能な方法であると考えられた.

文献

- 1) Tei C, Sakai T, Shah PM, Meerbaum S, Shimomura K, Kondo S, Corday E: Myocardial contrast echocardiography: A reproducible technique of myocardial opacification for identifying regional perfusion deficits. *Circulation* **67**: 585-593, 1983
- 2) Lim YJ, Nanto S, Kodama K, Masuyama T, Kitabatake A: Functional evaluation of coronary collateral vessels by myocardial contrast echocardiography in humans. *JSUM Proc* **53**: 317-318, 1988
- 3) Lim YJ, Nanto S, Ikeda T, Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A: Visualization of subendocardial ischemia with myocardial contrast echocardiography in man. *JSUM Proc* **52**: 145-146, 1988
- 4) Keller MW, Glasheen W, Smucker ML, Burwell LR, Watson DD, Kaul S: Myocardial contrast echocardiography in humans: II. Assessment of coronary blood flow reserve. *J Am Coll Cardiol* **12**: 925-934, 1988
- 5) Cheirif J, Zoghbi WA, Raizner AE, Minor ST, Winters WL Jr, Klein MS, deBauche TL, Lewis JM, Roberts R, Quinones MA: Assessment of myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: I. Evaluation of regional coronary reserve by peak contrast intensity. *J Am Coll Cardiol* **11**: 735-743, 1988
- 6) Cheirif J, Zoghbi WA, Bolli R, O'Neill PG, Hoyt BD, Quinones MA: Assessment of regional myocardial perfusion by contrast echocardiography: II. Detection of changes in transmural and subendocardial perfusion during dipyridamole-induced hyperemia in a model of critical coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* **14**: 1555-1565, 1989
- 7) Maurer G, Ong K, Haendchen R, Torres M, Tei C, Wood F, Meerbaum S, Shah P, Corday E: Myocardial contrast two-dimensional echocardiography: Comparison of contrast disappearance rate in normal and underperfused myocardium. *Circulation* **69**: 418-429, 1984